



北海道公立大学法人
札幌医科大学
 Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Intra-articular administration of I κ B α kinase inhibitor suppresses mouse knee osteoarthritis via downregulation of the NF- κ B/HIF-2 α axis. (I κ B α キナーゼ阻害剤の関節内投与は NF- κ B/HIF-2 α の制御を介して変形性関節症モデルマウスの病態進行を抑制する)
Author(s) 著者	村橋, 靖崇
Degree number 学位記番号	甲第 3055 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2019-3-31
Original Article 原著論文	Scientific Reports 2018; 8: 16475
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Publisher Version

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲 第 3055 号	氏 名	村 橋 靖 崇
<p>論文題名</p> <p>Intra-articular administration of IκBα kinase inhibitor suppresses mouse knee osteoarthritis via downregulation of the NF-κB/HIF-2α axis. (IκBα キナーゼ阻害剤の関節内投与は NF-κB/HIF-2α の制御を介して変形性関節症モデルマウスの病態進行を抑制する)</p> <p>研究目的</p> <p>転写因子 NF-κB は Rel ファミリーに属するタンパク質の二量体であり、免疫応答や細胞生存に関わる多くの生命現象に関与している。過去に我々は Relα ヘテロ欠損マウスにおいて HIF-2α を介して変形性関節症(OA)の進行が抑制されるなど、NF-κB シグナル活性を適度に制御することが OA 抑制に繋がりを示した。今回、IκBα kinase(IKK) 阻害剤を OA モデルマウスの膝関節内に投与することで OA の進行を in vivo でも抑制しうるかを検証した。</p> <p>研究方法</p> <p>C57BL/6J マウスのオスに 8 週齢の時点で内側側副靭帯・内側半月板切除手術を行い、術直後から IKK 阻害剤(50 nM-500 μM)の関節内注射を週 3 回、計 8 週間行った(n=47)。術後 8 週で OA を誘導した膝関節を組織学的に評価し、その進行度を解析した。また、免疫組織学的な評価で OA 関連タンパクの発現の比較検討も行った。In vitro では人工膝関節手術サンプルよりヒト関節軟骨細胞を単離培養し、IKK 阻害剤の効果も検証した。</p> <p>研究成績及び考察</p> <p>組織学的変化を OARSI score で定量的に評価したところ、IKK 阻害剤 500 nM, 5 μM 投与群では vehicle 群に比し OA の進行が有意に抑制されていた。免疫組織染色では 500 nM 以上の濃度において Hif-2α, Mmp13, Adamts5 の発現量の低下、リン酸化 IκBα の低下が認められた。ヒト関節軟骨細胞に TNF-α/ IL-1β と IKK 阻害剤を同時投与したところ、IKK 阻害剤 500 nM 以上の投与にて MMP13, ADAMTS5, HIF-2α が mRNA レベルで有意に抑制されていた。増殖アッセイ, TUNEL 染色を行ったところ、IKK 阻害剤 50 μM 以上でのみ軽度の増殖抑制とアポトーシスが誘導されていた。</p> <p>結論 IKK 阻害剤を関節内に投与することによって OA の進行が有意に抑制され、その経路は NF-κB シグナルの抑制を介することが示された。IKK 阻害剤高濃度では OA は逆に</p>			

進行し、適度な NF- κ B シグナルの抑制が軟骨細胞保護的に働くと考えられた。ヒト関節軟骨細胞でも同様の作用が確認され、OA の疾患修飾薬の候補として期待される。

論文審査の要旨及び担当者

(平成 31 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 3055 号	氏 名	村橋 靖崇
論文審査 担 当 者	主査 教授 山下 敏彦	副査 教授 鳥越 俊彦	
	副査 教授 鈴木 拓	委員 教授 藤宮 峯子	

論文題名	<p>Intra-articular administration of IκBα kinase inhibitor suppresses mouse knee osteoarthritis via downregulation of the NF-κB/HIF-2α axis. (IκBα キナーゼ阻害剤の関節内投与は NF-κB/HIF-2α の制御を介して変形性関節症モデルマウスの病態進行を抑制する)</p>
<p>結果の要旨</p> <p>Relaヘテロ欠損マウスにおいて変形性関節症(OA)の進行が抑制されることが過去に報告され、NF-κB 活性を適度に制御することが OA 抑制に重要だと考えられている。そこで IKK 阻害剤を OA モデルマウスの膝関節内に投与することで NF-κB/Hif-2α を介して OA の進行を抑制しうるかを検証した。外科的に膝の不安定性を誘導する OA モデルマウスを作成し、IKK 阻害剤を関節内投与したところ OA の進行が有意に抑制され、その経路は NF-κB/Hif-2α を介することが示された。ヒト関節軟骨細胞でも同様の作用が確認され、OA の疾患修飾薬の候補として期待される。</p> <p>以上にて、医学博士の学位授与に値すると審査委員全員に認められた。</p>	